

## МЕТРОНИДАЗОЛ – 60 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ

И. И. Краснюк (мл.)<sup>1</sup>, С. Р. Нарышкин<sup>1</sup>, А. В. Беляцкая<sup>1</sup>, В. В. Тарасов<sup>1</sup>,  
О. И. Степанова<sup>1</sup>, И. И. Краснюк<sup>1</sup>, В. В. Грих<sup>1</sup>, Л. В. Овсянникова<sup>1</sup>,  
Е. В. Мазяркин, А. Н. Воробьёв

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Поступила в редакцию 31.10.2019 г.

**Аннотация.** Метронидазол был разработан французской компанией Rhone-Poulenc как средство для лечения трихомониаза и начал использоваться в 1959 году под торговым наименованием «Flagyl». Является производным имидазола, и представляет собой кристаллический порошок белого или светло-жёлтого цвета, малорастворимый в воде, ацетоне и этаноле. Метронидазол широко применяют в современной медицинской практике, как синтетическое противопротозойное и химиотерапевтическое средство. Метронидазол – эффективное средство для лечения специфических протозойных инфекций: лямблиоза, трихомониаза, кишечного и внекишечного амёбиаза, балантидиаза. Метронидазол активен в отношении некоторых грамотрицательных грамположительных анаэробов. Отдельным направлением использования метронидазола является его применение для при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В стоматологической практике метронидазол используется при анаэробных инфекциях различной локализации, заболеваниях пародонта, при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области. Стоматологический гель, содержащий комбинацию метронидазола с хлоргексидином, показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта. В дерматологической практике метронидазол используется для лечения розацеа. Субстанция метронидазола широко используется при изготовлении препаратов в аптеках по индивидуальным прописям в составе различных лекарственных форм. Кроме промышленных препаратов подробно описаны препараты экстенпорального производства с метронидазолом. С момента его синтеза прошло уже 60 лет, однако интерес к данному веществу не иссяк. В научной литературе за последние 10 лет встречается множество запатентованных технологий и составов, использующих метронидазол. В статье описаны патенты, согласно которым использование метронидазола включено в способы лечения и профилактики широко спектра заболеваний – хронического эрозивного гастрита, предраковых и ранних стадий раковых заболеваний желудка и прямой кишки. В офтальмологии – для лечения блефаритов. В дерматологии разработаны плёнки для лечения повреждений наружных тканей организма и для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек. В гинекологии – запатентованы мазь, гель, суппозитории, обладающие противовирусным, противомикробным, противогрибковым, противопротозойным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Существенным препятствием к разработке препаратов метронидазола является его низкая растворимость в воде. Повышение растворимости метронидазола методом «твёрдых дисперсий», разработка состава и технологии его инновационных препаратов с повышенной биодоступностью на основе твёрдых дисперсий с полимерами является перспективным направлением отечественной фармацевтической науки.

**Ключевые слова.** метронидазол, антибактериальный эффект, фармацевтическая технология.

Метронидазол был разработан французской компанией Rhone-Poulenc как средство для лечения трихомониаза и начал использоваться в 1959 году под торговым наименованием «Флагил» (Flagyl). Метронидазол представляет собой син-

тетический аналог азомицина – природного вещества, продуцируемого бактериями рода стрептомицеты (*Streptomyces* spp.). Антибактериальный эффект этого ЛС был открыт позднее – в 1962 году, когда при лечении пациентки с трихомониазом, та излечилась также от бактериального гингивита. Последующая череда исследований показала эффективность метронидазола против различных как паразитарных, так и бактериаль-

© Краснюк И. И. (мл.), Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грих В. В., Овсянникова Л. В., Мазяркин Е. В., Воробьёв А. Н., 2020

ных заболеваний. С 1970-х годов метронидазол начинает использоваться в медицинской практике для лечения инфекций, вызванных анаэробными грамотрицательными (бактероиды) и грамположительными (кlostридии) бактериями [1].

Метронидазол (2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол) с химико-фармацевтической точки зрения относится к группе ЛС производных имидазола (1,3-диазола), и представляет собой кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета, малорастворимый в воде, ацетоне и этаноле (96%). Группа ЛС производных имидазола обширна, однако фармакологические свойства ЛП этой группы различны и определяют характером заместителей. В случае метронидазола лечебный эффект достигается наличием нитрогруппы в качестве заместителя. Определённые виды микроорганизмов (бактерии и простейшие) способны к биохимическому восстановлению нитрогруппы под действием внутриклеточных ферментов. Восстановленная нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клеток этих организмов, ингибируя синтез нуклеиновых кислот, что, в конечном счёте, приводит к гибели микроорганизмов [2].

В связи со своим биохимическим механизмом действия метронидазол применяется, как синтетическое химиотерапевтическое средство, так и как противопротозойное средство, находя, таким образом, достаточно широкое применение в современной медицинской практике.

Метронидазол является эффективным ЛС для лечения специфических протозойных инфекций: лямблиоза, трихомониаза, кишечного и внекишечного амёбиоза, балантидиаза.

Лямблиоз (жиардиаз) вызывается кишечной лямблией (*Giardia lamblia*, или *Giardia intestinalis*), которая способна паразитировать в организме человека, в домашних животных (кошках и собаках) и в грызунах. Заражение происходит по фекально-оральному механизму. Циста попадает в тонкий кишечник, освобождая два трофозоида (вегетативные клетки). В верхних отделах тонкого кишечника в благоприятных для лямблии условиях её вегетативные клетки способны прикрепляться жгутиками к стенкам кишечника, а затем делиться, вызывая функциональные расстройства кишечника. При попадании в толстый кишечник лямблия образует цисты, экскретирующиеся в окружающую среду. Лямблиоз встречается повсеместно, однако наибольшее количество заражённого населения приходится на тропические и

субтропические страны с низкой социальной инфраструктурой, где возможно загрязнение источников питьевой воды фекалиями, содержащими цисты. Предполагается, что у взрослого населения в очагах заражения развивается определённый иммунитет, однако у людей, посещающих такие регионы, а затем возвращающихся домой, адаптивные преимущества отсутствуют. Инкубационный период может длиться от одной недели до месяца. Несмотря на то, что клинические формы развиваются сравнительно нечасто, лямблиоз хорошо поддаётся фармакотерапии, в том числе метронидазолом, что предотвращает от перехода заболевания в хроническую форму с периодическими обострениями.

Трихомониаз вызывается мочеполовой трихомонадой (*Trichomonas vaginalis*). Этот микроорганизм не образует цист, и болезнь передаётся как антропонозное заболевание половым путём, вызывая поражения мочеполовой системы. Трихомонады паразитируют в мочеполовых органах и вызывают зуд, выделения и болезненность. В запущенных случаях развиваются осложнения: у женщин воспаление вульвы и промежности, реже – бартолинит, склинеит и цистит; у мужчин наиболее частое осложнение – простатит.

Амёбиоз – антропонозная протозойная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи. Характеризуется язвенным поражением толстой кишки, тенденцией к хроническому рецидивирующему течению, внекишечными осложнениями в виде абсцессов печени и других органов. Возбудителем заболевания является дизентерийная амёба (*Entamoeba histolytica*). Жизненный цикл дизентерийной амёбы состоит из двух стадий: вегетативной (трофозоит) и стадии покоя (циста). Различают три формы: мелкую вегетативную форму, тканевую форму и крупную вегетативную форму. Первая из них непатогенна, обитает в просвете толстой кишки, питается бактериями и способна к вегетативному размножению. Тканевая форма и образующаяся из неё крупная вегетативная форма патогенны и встречаются в поражённых тканях и органах человека. При продвижении по толстому кишечнику амёбы образуют цисты, экскретирующиеся в окружающую среду. Цисты устойчивы и могут оставаться жизнеспособными после очистки питьевой воды, а также механически переноситься насекомыми. При заглатывании цист их оболочка растворяется в тонком кишечнике под действием ферментов с образованием мелких вегетативных форм.

Краснюк И. И. (мл.), Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грех В. В., Овсянникова Л. В., Мазяркин Е. В., Воробьев А. Н.

Как антибактериальное ЛС метронидазол активен в отношении грамотрицательных анаэробов *Bacteroides spp.* (например, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium spp.* и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus spp.*). Минимальная подавляющая концентрация для этих штаммов составляет 0.125-6.250 мкг/мл.

Отдельным направлением использования метронидазола является его применение для эрадикации *Helicobacter pylori* при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Метронидазол используется при тройной терапии препаратами висмута, при тройной терапии с применением блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов, и при тройной терапии с применением ингибиторов протонного насоса. Также при непереносимости пациентом амоксициллина или кларитромицина антихеликобактерную терапию можно проводить, заменяя метронидазолом (2-3 раза по 500 мг/сутки – 7 дней) один из этих антибиотиков [3-5]. Для профилактики рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с помощью метронидазола и лазертерапии [6].

В стоматологической практике метронидазол используется при анаэробных инфекциях различной локализации, заболеваниях пародонта, при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области. Стоматологический гель, содержащий комбинацию «метронидазол и хлоргексидин», показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки рта: остром и хроническом гингивите, остром язвенно-некротическом гингивите Винцента, остром и хроническом пародонтите, афтозном стоматите, постэкстракционном альвеолите. Используется метронидазол в стоматологии и для системной фармакотерапии [7].

В дерматологической практике метронидазол используется для лечения розацеа [8].

#### **Применение метронидазола при разработке новых лекарственных препаратов и технологий.**

Метронидазол является ЛС социального значения и входит в список ЖНВЛП. Несмотря на то, что с момента синтеза вещества прошло уже 60 лет, интерес к данному веществу со стороны медицинских и фармацевтических наук не иссяк. В научной литературе за последние 5-10 лет встречается множество запатентованных медицинских

технологий и фармацевтических составов использующих метронидазол [9].

В патенте РФ № 2564963 «Способ лечения хронического эрозивного гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*» используется комбинация метронидазол-содержащих ЛП для подавления *Helicobacter pylori*, персистирующей в зубном налёте. В патенте РФ № 2674447 «Способ лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гастродуоденальным хеликобактериозом» метронидазол используется как одно из ЛС в комплексной фармакотерапии, что обеспечивает эффективное лечение данной группы больных за счёт нормализации микробиоты тонкого кишечника и высокой эрадикации *Helicobacter pylori* в течение 14 дней. В лечении предраковых заболеваний желудка, согласно патентам РФ: № 2646450 «Способ лечения предраковых и ранних стадий раковых заболеваний желудка» и № 2628812 «Способ консервативного лечения резидуальных предраковых заболеваний желудка» метронидазол и кларитромицин используются в комбинации с фитотерапией, что позволяет повысить эффективность лечения и уменьшить токсическое воздействие. В патенте РФ № 2578811 «Способ профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений при трансанальной эндоскопической резекции прямой кишки по поводу опухолей» мезоректальную клетчатку опыляют 1 граммом порошка метронидазола; вместе с тем способ получения порошка метронидазола отсутствует, а в данной лекарственной форме (ЛФ) метронидазол в настоящий момент на территории РФ не представлен.

Метронидазол широко используется в офтальмологической практике [10]. Так, в патенте РФ № 2648184 «Способ комплексного поэтапного лечения задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век» метронидазол используется в комплексной терапии в форме косметического геля. В патенте РФ № 2633054 «Фармацевтическая композиция в виде геля для лечения блефаритов» описывается разработанный комбинированный гель, содержащий в качестве действующих веществ (ДВ) рекомбинантный интерферон, метронидазол, флуконазол и борную кислоту.

Сибирское медицинское обозрение

Метронидазол (с мирамистином) применяется в лечении экспериментальных гнойных ран [11, 12]. Для нужд дерматологической практики проводятся разработки ЛФ – плёнки. В патентах

РФ: № 2578969 «Средство для лечения поврежденных наружных тканей организма (варианты) и способ его получения» и № 2646462, № 2601897 «Средство для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек» описываются средства для лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей и слизистых оболочек в форме плёнок, содержащих метронидазол в качестве одного из ДВ. ЗАО «Вертекс» разработало композиционные плёнки на основе биодеградируемых полимеров (патент РФ № 158996 «Раневое покрытие»). Такие плёнки проявляют противоопухолевые, ранозаживляющие, противовоспалительные, и противомикробные свойства и могут быть использованы в комплексном лечении пациентов с ранами и воспалительными заболеваниями, а также для лечения рака кожи и устранения последствий рентгенотерапии и химиотерапии. Ряд составов таких плёнок содержит в качестве одного из ДВ – метронидазол.

Фармацевтические разработки гинекологических ЛП [13] представлены в патентах РФ: № 2633056 «Лекарственное средство для вагинального применения, обладающее противовирусным, противомикробным, противогрибковым, противопротозойным, противомикробным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, в виде мази, геля, суппозитория» и № 2553353 «Гинекологические капсулы (овули) для комплексного лечения послеабортного эндометрита». Разработанные ЛФ, содержащие метронидазол: мазь, гель, суппозитории и гинекологические капсулы (овули) позволяют создавать высокую концентрацию ДВ в поражённой зоне наряду с достаточным всасыванием.

Ряд исследований относится к стоматологии [14-16]. В патентах РФ: № 2605260 и 2624867 «Способ комплексного лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта», № 2628880 «Способ лечения быстро прогрессирующего пародонтита», № 2671815 «Способ лечения пародонтита у детей с несформированными верхушками корней постоянных зубов» описываются методы терапии стоматологических заболеваний с использованием метронидазола. В патенте РФ № 2617469 «Стоматологическая паста для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического пародонтита» описывается стоматологическая паста для временного пломбирования каналов корней зубов, содержащая гидроксид кальция, ципрофлоксацин, миноциклин, и метронидазол, Паста

имеет высокие противовоспалительные, антисептические, репаративные свойства. Использование пасты для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического пародонтита позволяет добиться оптимизации репаративного остеогенеза путём элиминации патогенной микрофлоры. В патентах РФ: № 2564944 «Мазь с метронидазолом, экстрактом личинок большой восковой моли и анестезином для комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта» и № 2564944 «Стоматологический карандаш с метронидазолом, бактисубтилом и экстрактом личинок большой восковой моли для лечения воспалительных заболеваний пародонта» последовательно отражена разработка нового комбинированного препарата, сначала в форме мази, а затем – стоматологического карандаша. В патенте РФ № 2678821 «Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний полости рта с противовоспалительным и антибактериальным действиями» представлена фармацевтическая композиция для лечения заболеваний полости рта с противовоспалительным и антибактериальным действиями, содержащая димексин, антибактериальные вещества метронидазол, ампициллин и гентамицин, антигистаминное вещество димедрол, анестезирующее средство новокаин, противовоспалительное вещество преднизолон и воду. Использование изобретения позволяет повысить эффективность профилактики и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости за счёт воздействия на весь спектр микроорганизмов ротовой полости.

#### **Лекарственные препараты метронидазола промышленного и экстенпорального производства.**

Метронидазол используется как для системной фармакотерапии, так и местно, что находит своё отражение в существующих ЛФ. Для практической деятельности медицинских и фармацевтических работников в табл. 1 приведены торговые наименования различных ЛФ метронидазола, а также состав комбинированных ЛП по состоянию на март 2019 г.

Также субстанция метронидазола широко используется при изготовлении ЛП в аптеках по индивидуальным прописям в составе различных ЛФ. Противомикробное и противопротозойное действие метронидазола обуславливает его применение в качестве ДВ в составе мазей, суппозитория и жидких ЛФ. Дерматологи выписывают

Лекарственные формы метронидазола

лекарственная форма	препараты (торговые наименования)	Состав (МНН)
Раствор для инфузий	Метронидазол, Алимезол, Нирмет, Эдгил, Метролакэр, Метрон, Метронидазол-ЭСКОМ, Клион, Сиптрогил, Ба-цимекс, Метронидал	Метронидазол
Раствор для внутривенного введения	Метрогил	Метронидазол
Таблетки	Метронидазол, Клион Метронидазол-УБФ, Метронидазол-ЛекТ, Метронидазол-Медисорб, Трихопол, Трихоброл	Метронидазол
Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	Метронидазол, Метронидазол Никомед	Метронидазол
Крем для наружного применения	Розамет, Розекс	Метронидазол
Гель для наружного применения	Метронидазол, Метрогил, Метросептол	Метронидазол
	Микоферон	Интерферон α-2b, Метронидазол, Тербинафин
Гель стоматологический	Дентамет, Метрогил Дента, Метрогекс, Метродент	Метронидазол, Хлоргексидин
Суппозитории вагинальные	Метронидазол, Метронидазол-Альтфарм, Метровагин, Трихосепт, Флагил	Метронидазол
	Метромикон-нео, Нео-Пенотран, Нео-Пенотран форте	Метронидазол, Миконазол
	Нео-Пенотран форте Л	Лидокаин, Метронидазол, Миконазол
	Вагисепт	Метронидазол, Флуконазол
	Вагиферон	Интерферон α-2b, Метронидазол, Флуконазол
Таблетки вагинальные	Трихопол	Метронидазол
	Клион-Д 100	Метронидазол, Миконазол
Капсулы вагинальные	Гинокапс	Метронидазол, Миконазол

его в составе прописей мазей как единственное ДВ в комбинации с различными по составу дифильными эмульсионными основами, так и в сочетании с другими ДВ – прежде всего с обладающими антисептическим и дезинфицирующим действием – серой, ихтиолом, цинковой пастой, а также антибиотиками – линкомицином, доксициклином, гризеофульвином, канамицином и т.п. (рис. 1). Кроме того, метронидазол назначают в качестве ДВ в составе ЛФ суппозитории, изготавливаемых методом ручного формирования, используя в качестве основы – масло какао [17].

Часто метронидазол назначается в составе жидких ЛФ для наружного применения – суспензий. В качестве дисперсионной среды используется вода или водно-спиртовые растворы, а метронидазол может выступать в роли как единственного ДВ, так и в комбинации с антибиотиками – хлорамфениколом, линкомицином, а также в сочетании с другими ДВ – прежде всего с обладающими дезинфицирующим и антисептическим действием – цинка оксидом, таль-

Rp.: <b>Metronidazoli 2.5</b> Lanolini Olei Helianthi Aquaе purificatae ana 15.0 Misce fiat unguentum D.S. Наносить на поражённые участки.	Rp.:Sulfuris praecipitati Ichthyoli ana 0.9 <b>Metronidazoli 1.0</b> Lanolini Olei Olivarum Aquaе purificatae ana 10.0 Misce fiat unguentum D.S. Наносить на очаги.	Rp.: <b>Metronidazoli 0.25</b> Butyri Cacao 2.5 Misce fiat suppositorium Da tales doses N. 60 S. По 1 свече 2 раза в день.
Rp.:Sulfuris praecipitati Ichthyoli ana 0.3 <b>Metronidazoli 1.0</b> Pastae Zinci 15.0 Olei Helianthi 5.0 Misce fiat unguentum D.S. Наносить на очаги на ночь в течение 1 месяца.	Rp.:Lincomycini 1.0 Doxycyclini 1.5 <b>Metronidazoli 1.5</b> Streptocidi 0.1 Pastae Zinci 25.0 Misce fiat unguentum D.S. Наносить на поражённые участки кожи.	

Рис. 1. Прописи рецептов для индивидуального изготовления, содержащих метронидазол ком, серой, кислотами борной и салициловой, резорцином. Также врачи часто комбинируют назначение метронидазола в составе суспензий с димекидом, обладающим противовоспалительным действием; димедролом – антигистаминное действие и местным анестетиком – анестезином. Примеры таких прописей приведены на рис. 2.

Rp.: <b>Metronidazoli 10.0</b> Dimexidi 30.0 Aquaе purificatae 70.0 M.D.S. Наносить на воспаленные участки 4 раза в день.	Rp.: Spiritus aethylici 70% 100 ml <b>Metronidazoli 5.0</b> M.D.S. Наносить на очаги.	Rp.: <b>Metronidazoli 3.0</b> Spiritus aethylici 70% 50 ml Sol. Acidi borici 3% 100 ml M.D.S. Наружно.
Rp.: Spiritus aethylici 70% Sol. Acidi borici 3% Aquaе Menthae piperitae ana 50.0 Streptocidi albi Dimedroli Anaesthesini <b>Metronidazoli</b> ana 3.0 Zinci oxydi Talci veneti ana 2.0 M.D.S. Наружно 2 раза в день.	Rp.: Spiritus aethylici 70% 80 ml Tincturae Calendulae Chloramphenicoli <b>Metronidazoli</b> Dimexidi ana 5.0 Acidi salicylici 3.0 Solutionis Retinoli acetatis oleosae 10.0 Sol. Acidi borici 3% 60 ml M.D.S. Наносить на очаг воспаления.	Rp.: <b>Metronidazoli</b> Acidi salicylici ana 2.0 Spiritus praecipitati 10.0 Sol. Acidi borici 3% Spiritus aethylici 70% ana 100 ml M.D.S. Наружно 2 раза в день в течение 1 месяца

Рис. 2. Прописи рецептов жидких лекарственных форм для экстенпорального изготовления, содержащих метронидазол

### Разработка новых лекарственных препаратов метронидазола.

В настоящее время в нашей стране в рамках концепции импортозамещения ЛП уделяется внимание не только производству воспроизведенных ЛП, в которых качественный и количественный состав соответствует исходному ЛП, но и разработке новых ЛП с тем же самым ДВ. Это объясняется тем, что согласно концепциям современной науки, биофармации, терапевтическая эффективность ЛП зависит от комплекса факторов: физико-химической природы ДВ и его концентрации, типа и концентрации вспомогательных веществ, вида ЛФ и способа её введения, технологии производства и применяемого оборудования.

Одной из проблем при разработке улучшенных ЛП, содержащих метронидазол, является его малая растворимость в воде.

Различные исследования предлагают различные пути решения данной проблемы. Так, в патентах РФ: № 2582274 «Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов», № 2669353 «Способ получения микрокапсул метронидазола в гуаровой камеди», № 2611368 «Способ получения микрокапсул метронидазола в альгинате натрия», № 2613108 «Способ получения микрокапсул метронидазола в конжаковой камеди», № 2646482 «Способ получения микрокапсул метронидазола в каррагинане» малая растворимость метронидазола в воде преодолевается введением ДВ в микрокапсулы из природных полимеров.

Одним из наиболее существенных препятствий к дальнейшей разработке инновационных,

быстрорастворимых ЛФ метронидазола является его низкая растворимость в воде. Для повышения растворимости, а также скорости растворения одним из наиболее перспективных представляется метод введения ДВ в твердые дисперсии (ТД). ТД представляют собой многокомпонентные системы, в которых ДВ высоко диспергировано (растворенного) в матрице носителя [18-20].

Повышение растворимости метронидазола «методом твердых дисперсий», разработка технологии, состава и анализ инновационных ЛП метронидазола с повышенной биодоступностью на основе ТД с полимерами является перспективным направлением современной отечественной фармацевтической науки и практики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Падейская Е.Н. // Русский медицинский журнал. 2005. № 14. С. 909.
2. Samuelson J. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. № 7 (43). P. 1533
3. Воронина Л.П. // Медицинские новости. 2015. № 4. С. 29.
4. Van der Hulst R.W.M., Keller J.J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. // Русский медицинский журнал. 1997. № 5. С. 2.
5. Непомнящий В.В., Тамм Т.И., Полянский Д.П., Шакалова Е.А., Захарчук А.П. // Медичні перспективи. 2018. № 4-1 (23). С. 94.
6. Пономарева А.И. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Саратов. 1996. 23 с.
7. Feres M., Retamal-Valdes B, Mestnik M.J., de Figueiredo L.C., Faveri M., Duarte P.M., Fritoli A., Faustino E., Souto M.L.S., de Franco Rodrigues M., Giudicissi M., Nogueira B.C.L., Saraiva L., Romito G.A., Pannuti C.M. // Trials. 2018. № 1 (19). P. 201.
8. Хайрутдинов В.Р. // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 19. С. 32.
9. Gajdacs M. // Molecules. 2019. № 5 (24). С. 892.
10. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Браженко А.В., Ишмакова З.Р. // Вестник башкирского государственного медицинского университета. 2017. № 4. С. 103.
11. Тиганов С.И., Григорьян А.Ю., Блинков Ю.Ю., Панкрушева Т.А., Мишина Е.С., Жилева Л.В. // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 1 (109). С. 43.
12. Григорьян А.Ю., Горохова А.С., Белозерова А.В. // Бюллетень северного государственного медицинского университета. 2017. № 1 (37) (2). С. 4.
13. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. // РМЖ. Мать и дитя. 2018. № 1 (1). С. 82.

Краснюк И. И. (мл.), Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грих В. В., Овсянникова Л. В., Мазяркин Е. В., Воробьев А. Н.

14. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Булгакова А.И., Васильева Н.А., Валеев И.В., Бахтиярова С.Б. Патент РФ. № 2564944. 2015.

15. Грудянов А.И., Фоменко Е.В. // Пародонтология. 2015. № 2 (75) (20). С. 38.

16. Токмакова С.И., Чудова Л.В., Луницына Ю.В. // Medicus. 2015. № 4 (4). С. 105.

17. Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Степанова О.И., Растопчина О.В., Янкова В.Г., Грих В.В. // Фармация. 2017. № 4. С. 28.

18. Краснюк (мл.) И.И., Овсянникова Л.В., Степанова О.И., Беляцкая А.В., Краснюк И.И.,

Грих В.В., Кошелева Т.М., Сковпень Ю.В., Козин Д.А. // Химико-фармацевтический журнал. 2018. № 4 (52). С. 44.

19. Беляцкая А.В., Краснюк (мл.) И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И., Кошелева Т.М., Кудинова Т.П., Воробьев А.Н., Марянян М.М. // Химико-фармацевтический журнал. 2018. № 12 (52). С. 39.

20. Беляцкая А.В., Краснюк (мл.) И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И., Абгарян Ж.А., Кудинова Т.П., Воробьев А.Н., Нестеренко И.С. // Вестник Московского университета. Серия 2. «Химия». 2019. № 2 (60). С. 124.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

\*Краснюк И. И. (мл.), доктор фарм. наук, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Нарышкин С. Р., аспирант

E-mail: savva.naryshkin@gmail.com

Беляцкая А. В., кандидат фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Тарасов В. В., кандидат фарм. наук, заведующий кафедрой фармакологии

E-mail: tarasov-v-v@mail.ru

Степанова О. И., кандидат фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии

E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Краснюк И. И., доктор фарм. наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Грих В. В., преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии

E-mail: viktoriya.grikh@mail.ru

Овсянникова Л. В., доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии

E-mail: liky145@gmail.com

Мазяркин Е. В., студент

E-mail: jeick.long@yandex.ru

First Moscow State Medical University

\*Krasnyuk I. I. (jr), PhD., DSci., Full Professor, head of department of analytical, physical and colloid chemistry

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Naryshkin S. R. postgraduate student

E-mail: savva.naryshkin@gmail.com

Beliatskaya A. V., PhD., Associate Professor, department of pharmaceutical technology

E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Tarasov V. V., PhD., head of department of pharmacology

E-mail: tarasov-v-v@mail.ru

Stepanova O. I., PhD., senior lecturer, department of pharmacology

E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Krasnyuk I. I., PhD., DSci., Full Professor, head of department of pharmaceutical technology

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Grih V. V., teacher, department of analytical, physical and colloid chemistry

E-mail: viktoriya.grikh@mail.ru

Ovsyannikova L. V., PhD., Associate Professor, dept. of analytical, physical and colloid chemistry

E-mail: liky145@gmail.com

Mazyarkin E. V., – student

e-mail: jeick.long@yandex.ru

ФГАОУ ВО РУДН  
Воробьев А. Н., кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии  
e-mail: alek\_san2007@mail.ru

The RUDN University  
Vorob'ev A. N., PhD., head of laboratory of industrial pharmaceutical technology  
E-mail: alek\_san2007@mail.ru

## METRONIDAZOLE – 60 YEARS OF USE

I. I. Krasnyuk (ml.)<sup>1</sup>, S. R. Naryshkin<sup>1</sup>, A. V. Belyackaya<sup>1</sup>, V. V. Tarasov<sup>1</sup>, O. I. Stepanova<sup>1</sup>,  
I. I. Krasnyuk<sup>1</sup>, V. V. Grih<sup>1</sup>, L. V. Ovsyannikova<sup>1</sup>, E. V. Mazyarkin<sup>1</sup>, A. N. Vorob'yov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>2</sup>RUDN University

**Abstract.** Metronidazole was developed by the French company Rhone-Poulenc as a treatment for trichomoniasis and began to be used in 1959 under the trade name «Flagyl». It is a derivative of imidazole, and is a crystalline powder of white or light yellow color, slightly soluble in water, acetone and ethanol. Metronidazole is widely used in modern medical practice as a synthetic protivoprotozoynoe and chemotherapeutic agent. Metronidazole is an effective treatment for specific protozoal infections: giardiasis, trichomoniasis, intestinal and extra-intestinal amoebiasis, balantidiasis. Metronidazole is active against some gram-negative gram-positive anaerobes. A separate area of use of metronidazole is its use in the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer. In dental practice, metronidazole is used for anaerobic infections of various localization, periodontal diseases, purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region. Dental gel containing a combination of metronidazole with chlorhexidine is indicated for infectious and inflammatory diseases of the periodontal and oral mucosa. In dermatological practice, metronidazole is used to treat rosacea. The substance metronidazole is widely used in the manufacture of drugs in pharmacies for individual prescriptions as part of various dosage forms. In addition to industrial preparations, the preparations of extemporal production with metronidazole are described in detail. Since its synthesis, 60 years have passed, but interest in this substance has not dried up. In the scientific literature over the past 10 years, there are many patented technologies and formulations using metronidazole. The article describes the patents according to which the use of metronidazole is included in the methods of treatment and prevention of a wide range of diseases-chronic erosive gastritis, precancerous and early stage cancers of the stomach and rectum. In ophthalmology, for the treatment of blepharitis. In dermatology, films have been developed for the treatment of damage to the external tissues of the body and for the treatment of purulent-inflammatory processes of soft tissues and mucous membranes. In gynecology, the patented ointment, gel, suppositories, possessing antiviral, antimicrobial, antifungal, Antiprotozoal, immunomodulating and anti-inflammatory action. A significant obstacle to the development of metronidazole drugs is its low solubility in water. Increasing the solubility of metronidazole by the method of «solid dispersions», development of the composition and technology of its innovative drugs with increased bioavailability on the basis of solid dispersions with polymers is a promising direction of domestic pharmaceutical science.

**Keywords.** metronidazole, antibacterial effect, pharmaceutical technology.

## REFERENCES

1. Padejskaya E.N. Russkij medicinskij zhurnal, 2005, № 14, P. 909.
2. Samuelson J. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, № 7 (43), P. 1533.
3. Voronina L.P. Medicinskie novosti, 2015, № 4, P. 29.
4. Van der Hulst R.W.M., Keller J.J., Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J. Russkij medicinskij zhurnal, 1997, № 5, P. 2.
5. Nepomnyashchij V.V., Tamm T.I., Polyanskij D.P., SHakalova E.A., Zaharchuk A.P. Medichni perspektivi, 2018, № 4-1 (23), P. 94.
6. Ponomareva A.I. Avtoref. diss. cand. med. nauk, Saratov, 1996, 23 p.
7. Feres M., Retamal-Valdes B, Mestnik M.J., de Figueiredo L.C., Faveri M., Duarte P.M., Fritoli A., Faustino E., Souto M.L.S., de Franco Rodrigues M., Giudicissi M., Nogueira B.C.L., Saraiva L., Romito G.A., Pannuti C.M. Trials, 2018, № 1 (19), P. 201.

Краснюк И. И. (мл.), Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грех В. В., Овсянникова Л. В., Мазяркин Е. В., Воробьев А. Н.

8. Hajrutdinov V.R. Effektivnaya farmakoterapiya, 2014, № 19, P. 32.
9. Gajdacs M. Molecules, 2019, № 5 (24), P. 892.
10. SHikova YU.V., Lihoded V.A., Brazhenko A.V., Ishmakova Z.R. Vestnik bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2017, № 4, P. 103.
11. Tiganov S.I., Grigor'yan A.YU., Blinkov YU.YU., Pankrusheva T.A., Mishina E.S., ZHilyaeva L.V. Sibirskoe medicinskoe obozrenie, 2018, № 1 (109), P. 43.
12. Grigor'yan A.YU., Gorohova A.S., Belozeroва A.V. Byulleten' severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2017, № 1 (37) (2), P. 4.
13. Dobrohotova YU.E., Ivanova I.I. RMZH, Mat' i ditya, 2018, № 1 (1), P. 82.
14. SHikova YU.V., Lihoded V.A., Bulgakova A.I., Vasil'eva N.A., Valeev I.V., Bahtiyarova S.B. Patent RF. № 2564944. 2015.
15. Grudyanov A.I., Fomenko E.V. Parodontologiya, 2015, № 2 (75) (20), P. 38.
16. Tokmakova S.I., CHudova L.V., Lunicyna YU.V. Medicus, 2015, № 4 (4), P. 105.
17. Belyackaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Rastopchina O.V., Yankova V.G., Grih V.V. Farmaciya, 2017, № 4, P. 28.
18. Krasnyuk (ml.) I.I., Ovsyannikova L.V., Stepanova O.I., Belyackaya A.V., Krasnyuk I.I., Grih V.V., Kosheleva T.M., Skovpen' YU.V., Kozin D.A. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2018, № 4 (52), P. 44.
19. Belyackaya A.V., Krasnyuk (ml.) I.I., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kosheleva T.M., Kudinova T.P., Vorob'ev A.N., Maryanyan M.M. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2018, № 12 (52), P. 39.
20. Belyackaya A.V., Krasnyuk (ml.) I.I., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Abgaryan ZH.A., Kudinova T.P., Vorob'ev A.N., Nesterenko I.S. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. «Himiya», 2019, № 2 (60), P. 124.